

# Оценка пролиферативной способности слизистой оболочки желудка при антральном гастрите с учетом типов кишечной метаплазии

Р.В. Рябоконе<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2396-3438>, r-ryabokon@mail.ru

В.В. Цуканов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@impn.ru

В.А. Хоржевский<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>, vladpatholog@yandex.ru

А.В. Васютин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander@kraslan.ru

Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

<sup>2</sup> Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д

## Резюме

**Введение.** О значимости субтипов кишечной метаплазии (КМ) для развития рака желудка существует дискуссия. Поэтому определение показателей клеточного обновления у лиц с полной и неполной КМ является безусловно актуальной задачей.

**Цель.** Исследовать пролиферативную активность эпителиоцитов антрального отдела желудка у пациентов с *Helicobacter pylori*-позитивным антральным атрофическим гастритом в зависимости от типа КМ.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 20 человек с хроническим антральным неатрофическим гастритом (ХНГ; группа А), 20 пациентов с хроническим антральным атрофическим гастритом (ХАГ) без КМ (группа В), 20 больных ХАГ с полной КМ (группа С) и 20 лиц с ХАГ с неполной КМ (группа D). Стадию хронического гастрита оценивали морфологическим методом в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией. Для типирования очагов КМ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) использовали ШИК-реакцию. Активность пролиферации изучалась по экспрессии ядерного белка Ki67 методом иммуногистохимии.

**Результаты.** Индекс пролиферации в очагах полной КМ в группе С составил 5%, а в группе D в очагах неполной КМ индекс экспрессии Ki67 был значительно выше и равнялся 39% ( $p < 0,001$ ). Вне очагов метаплазии индекс пролиферации был равен в группе С – 23,5%, в группе D – 19% ( $p = 0,06$ ).

**Выводы.** Нами зарегистрированы значительно более высокие показатели пролиферации эпителиоцитов желудка в очагах с неполной КМ в сравнении с очагами с полной КМ. Определение показателей пролиферации в очагах неполной кишечной метаплазии может быть маркером повышенного риска развития рака желудка.

**Ключевые слова:** пролиферация, клеточное обновление, Ki67, гастрит, рак желудка, морфология, иммуногистохимия, *Helicobacter pylori*

**Для цитирования:** Рябоконе РВ, Цуканов ВВ, Хоржевский ВА, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Оценка пролиферативной способности слизистой оболочки желудка при антральном гастрите с учетом типов кишечной метаплазии. *Медицинский совет.* 2024;18(8):28–34. <https://doi.org/10.21518/ms2024-199>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Epithelial cell proliferation index in patients with atrophic gastritis depending on the presence of complete or incomplete intestinal metaplasia in the gastric antrum

Roman V. Ryabokon<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2396-3438>, r-ryabokon@mail.ru

Vladislav V. Tsukanov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@impn.ru

Vladimir A. Khorzhevskii<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>, vladpatholog@yandex.ru

Alexander V. Vasyutin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

<sup>1</sup> Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Regional Pathology-Anatomic Bureau; 3d, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

**Introduction.** There is a debate about the significance of intestinal metaplasia (IM) subtypes for the development of gastric cancer. Therefore, determining the indicators of cellular renewal in individuals with complete and incomplete IM is certainly a topical issue.

**Aim.** To study the proliferative activity of epithelial cells of the gastric antrum in patients with *Helicobacter pylori*-positive antral atrophic gastritis depending on the subtype of IM.

**Materials and methods.** The study included 20 people with chronic antral non-atrophic gastritis (CNG; group A), 20 patients with chronic antral atrophic gastritis (CAG) without IM (group B), 20 patients with CAG with complete IM (group C) and 20 people with CAG with incomplete IM (group D). The stage of chronic gastritis was assessed by the morphological method in accordance with the modified Sydney classification. Typing of IM foci in the gastric mucosa was performed using the PAS reaction. Proliferation activity was studied by the expression of nuclear protein Ki67 using immunohistochemistry.

**Results.** The proliferation index in the foci of complete IM in group C was 5%, and in group D in the foci of incomplete IM the Ki67 expression index was significantly higher and was 39% ( $p < 0.001$ ). Outside the foci of metaplasia, the proliferation index was 23.5% in group C and 19% in group D ( $p = 0.06$ ).

**Conclusion.** We have registered significantly higher proliferation indicators of gastric epithelial cells in foci with incomplete IM compared to foci with complete IM. Determination of proliferation indicators in foci of incomplete intestinal metaplasia may be a marker of an increased risk of developing gastric cancer.

**Keywords:** proliferation, cellular renewal, Ki67, gastritis, intestinal metaplasia, gastric cancer, morphology, immunohistochemistry, *Helicobacter pylori*

**For citation:** Tsukanov VV, Ryabokon RV, Khorzhevskii VA, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Epithelial cell proliferation index in patients with atrophic gastritis depending on the presence of complete or incomplete intestinal metaplasia in the gastric antrum. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(8):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-199>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из первых исследователей, обнаруживших ассоциацию кишечной метаплазии (КМ) с раком желудка (РЖ), был В.С. Morson, опубликовавший в 1955 г. наблюдение локализации карциномы в зонах КМ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [1]. В 1970 г. P. Correa высказал предположение о том, что КМ превалирует у больных с РЖ кишечного типа. В конечном итоге развитие этой идеи привело к разработке пошаговой схемы прогрессирования предраковых изменений в РЖ, названной каскадом Корреа [2]. В современных обзорах значимость изучения КМ для понимания патогенеза РЖ не вызывает сомнений [3, 4]. В 2020 г. Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) опубликовала рекомендации по ведению пациентов с КМ в желудке, в которых предложила определять субтипы метаплазии (полная или неполная) для определения риска развития рака желудка [5]. Подобная точка зрения опиралась на данные ряда систематических обзоров и метаанализов, в соответствии с которыми у больных с неполной КМ в желудке риск рака в 4–11 раз выше, чем у лиц с полной метаплазией [6, 7].

В современных фундаментальных работах обосновался взгляд, согласно которому хроническое воспаление может стимулировать канцерогенез в желудке, кишечнике и печени. Стадиями развития патологии является гибель клеток вследствие хронического воспаления, которая компенсаторно стимулирует их пролиферацию и увеличивает риск мутаций [8]. С учетом противоречивости исследований процессов клеточного обновления у пациентов с предраковыми изменениями в желудке [9, 10] определение показателей пролиферации в зонах полной и неполной КМ желудка является безусловно актуальной и перспективной задачей.

**Цель** – изучить пролиферативную активность эпителиоцитов у пациентов с *Helicobacter pylori*-позитивным антральным атрофическим гастритом в зависимости от типа КМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический осмотр с проведением эзофагогастродуоденоскопии с забором биопсий из антрального отдела желудка был выполнен 80 больным гастритом, ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на базе клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Из пациентов были сформированы 4 группы: группу А составили 20 человек с хроническим антральным неатрофическим гастритом (ХНГ; 11 мужчин и 9 женщин, средний возраст 51,7 года), группу В – 20 лиц с хроническим антральным атрофическим гастритом (ХАГ) без КМ (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст 52,4 года), группу С – 20 больных ХАГ с полной КМ (13 мужчин и 7 женщин, средний возраст 51,5 года), группу D – 20 пациентов с ХАГ с неполной КМ (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст 52,1 года).

Критерии включения в исследование: 1) согласие пациентов на участие в исследовании; 2) возраст от 40 до 60 лет; 3) верифицированный морфологическими методами диагноз ХНГ, ХАГ без КМ, ХАГ с полной КМ и ХАГ с неполной КМ; 4) определение у пациентов инфекции *H. pylori*.

Критериями исключения из исследования были: 1) отказ пациента от участия в исследовании; 2) возраст младше 40 и старше 60 лет; 3) наличие специфической этиологии гастрита (аутоиммунный, паразитарный, вирусный, грибковый и т. д.); 4) наличие у пациента выраженных хронических заболеваний различных органов и систем; 5) ВИЧ-инфекция.

Забор биопсийного материала осуществлялся из 2 точек слизистой оболочки желудка (СОЖ): из большой и малой кривизны антрального отдела желудка. Стадию хронического гастрита оценивали в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией 1994 г. после окраски препаратов гематоксилином и эозином [11].

Для морфологического исследования биоптаты СОЖ фиксировались в течение 24 ч в 10%-ном нейтральном

формалине, далее по общепринятой методике обезвоживались в спиртах возрастающей концентрации. Ориентация биопсийного материала в парафиновый блок осуществлялась с учетом правильного расположения гистобиоптатов с целью получения продольных гистологических срезов СОЖ для адекватной оценки атрофических изменений. Затем производились срезы толщиной 1,5–2 мкм.

Для типирования очагов кишечной метаплазии в СОЖ использовали реакцию с Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция, PAS reaction) на основе стандартной методики [12]. *H. pylori* определяли у всех пациентов морфологическим методом (в биоптатах из антрального отдела желудка после окраски по Гимзе и световой микроскопии). Степень обсемененности СОЖ инфекцией *H. pylori* оценивалась полуколичественным методом при световой микроскопии по критериям: слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения (при  $\times 400$ ); средняя (++) – 20–50 микробных тел в поле зрения; высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения [13].

Для проведения иммуногистохимического исследования забор биоптатов производился в 10%-ный забуференный формалин. Обработка биоматериала выполнялась по стандартным гистологическим методикам с заливкой в парафин при помощи автоматического гистопроцессора карусельного типа MTP SLEE Medical (Германия). Парафиновые срезы толщиной 1,5–2 мкм были посажены методом флотации на предметные стекла с адгезивным покрытием Silane (Micro Slide, Япония). Иммуногистохимическое исследование было выполнено на автоматической системе окраски иммуногистохимических препаратов VENTANA ULTRA по стандартному протоколу для маркера пролиферации Ki67 (Clone: MIB-1, 1:25) производства фирмы Dako (Дания).

Препараты оценивались на микроскопе Carl ZEISS Primo Star (Германия) а затем были отсканированы на микроскопе 3DHitech FLASH 250 (Германия). При помощи пакета программного обеспечения для морфометрии Case Viewer выделялись стандартизированные поля зрения, отмечались ядра эпителия для дальнейшего подсчета. Для определения индекса пролиферации эпителиоцитов СОЖ проводился подсчет количества позитивно окрашенных визуализирующим агентом ядер клеток эпителия. Учитывалось процентное соотношение окрашенных/неокрашенных ядер клеток на 100 учтенных клеток в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении  $\times 400$  в каждом из пяти фрагментов, полученных от пациентов. Затем показатели из двух биоптатов для каждого пациента суммировались и вычислялось среднее арифметическое индекса пролиферации.

В соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией о проведении научных исследований все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследовании.

Статистический анализ данных производился с использованием программной версии MS Excel 2000 и Statistica

for Windows, версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты исследования показателей, выражающих количественные характеристики, представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом ( $C_{25}$ – $C_{75}$ ). Достоверность различий количественных признаков анализировалась с помощью критериев Манна – Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые выборки). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера по теме «Иммунобиохимические, морфологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза предраковых и онкологических заболеваний пищеварительной системы в онтогенезе», ЕГИСУ №124020100066-0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

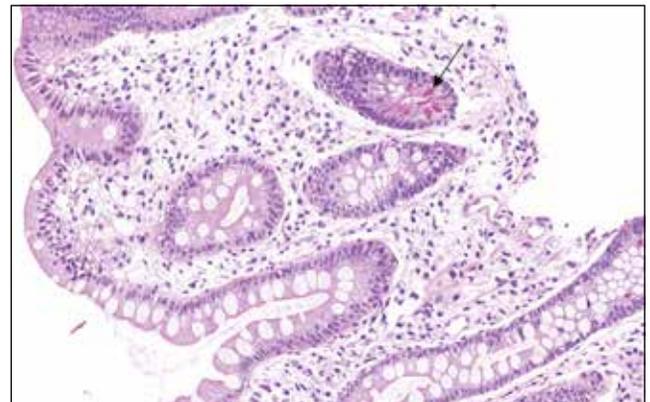
В связи со сложностью используемых методов мы сочли возможным привести фотографии морфологических препаратов пациентов, верифицирующих диагнозы различных субтипов КМ в СОЖ и с различной экспрессией Ki67 в ядрах желудочного эпителия.

На *рис. 1* визуализируется фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного гематоксилин-эозином. В части клеток желез обнаруживаются явления полной кишечной метаплазии с наличием большого количества бокаловидных клеток с оптически пустой цитоплазмой. Также отчетливо видны цилиндрические клетки, имеющие щеточную каемку и клетки Панета, расположенные преимущественно в дне желез, содержащие в цитоплазме интенсивно эозинофильные гранулы (↑). В строме отмечается рассеянная инфильтрация лимфоцитами с примесью единичных плазматических клеток. Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

Окраска гематоксилин-эозином является стандартной для гистологических исследований, она окрашивает структуру, содержащие белки и нуклеиновые кислоты. Применение ШИК-реакции позволяет окрашивать гликоген и гликопротеины (муцин), что лучше визуализирует очаги КМ.

● **Рисунок 1.** Морфологический препарат пациента с очагом полной кишечной метаплазии. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 200$

● **Figure 1.** Morphological specimen of a patient with a focus of complete IM. Hematoxylin-eosin staining, magnification  $\times 200$

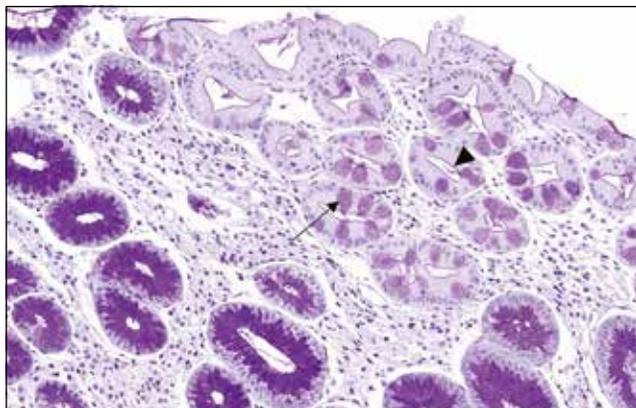


На рис. 2 представлен препарат слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного ШИК-реакцией (PAS). Покровный цилиндрический эпителий нормальной слизистой оболочки имеет ярко-лиловое окрашивание внутриклеточного муцина, расположенного у апикальной поверхности клеток, формирующего муциновые «шапочки». Определяется очаг полной кишечной метаплазии эпителия желез (справа вверху) с наличием крупных бокаловидных клеток со слаболиловым окрашиванием внутриклеточного слизи (↑), цилиндрических клеток со щеточной каемкой, контурирующей просвет желез (▲). Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

На рис. 3 мы видим фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного гематоксилин-эозином, где в большей части покровного эпителия желез обнаруживаются явления неполной кишечной метаплазии с наличием большого количества бокаловидных клеток с оптически пустой цитоплазмой, соседствующих

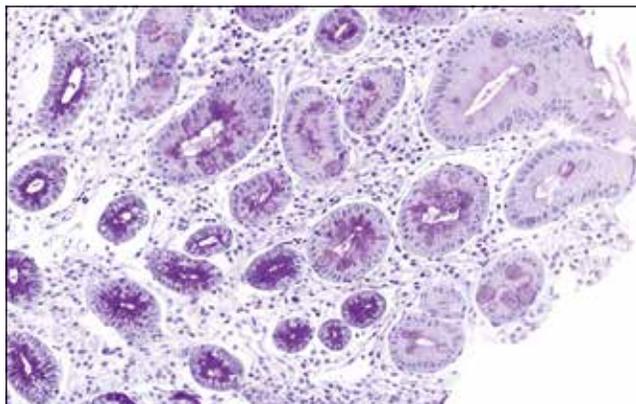
● **Рисунок 2.** Морфологический препарат пациента с очагом полной кишечной метаплазии. Окраска ШИК-реакцией (PAS), увеличение x 200

● **Figure 2.** Morphological specimen of a patient with a focus of complete intestinal metaplasia. Staining with PAS reaction, magnification x 200



● **Рисунок 4.** Морфологический препарат пациента с очагом неполной кишечной метаплазии. Окраска ШИК-реакцией (PAS), увеличение x 200

● **Figure 4.** Morphological specimen of a patient with a focus of incomplete intestinal metaplasia. Staining with PAS reaction, magnification x 200



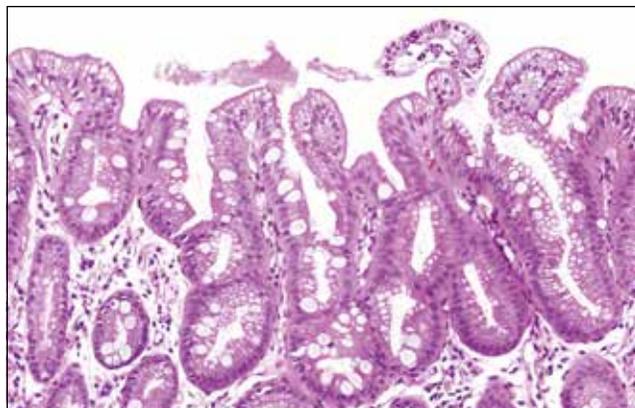
с цилиндрическими клетками без щеточной каемки и накапливающих муцин в поверхностных отделах. Клетки Панета отсутствуют. Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

На рис. 4 показан препарат слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного ШИК-реакцией (PAS). В левой нижней части изображения находятся железы, выстланные нормальным покровным эпителием с типичным ярко-лиловым окрашиванием внутриклеточного муцина. В центральной части рисунка определяются железы с неполной кишечной метаплазией, в которых, наряду с бокаловидными клетками со слаболиловым окрашиванием внутриклеточного муцина, видны цилиндрические клетки без щеточной каемки, с аналогичным окрашиванием муцина в поверхностных отделах. Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

На рис. 5 представлен фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка с гистохимической окраской

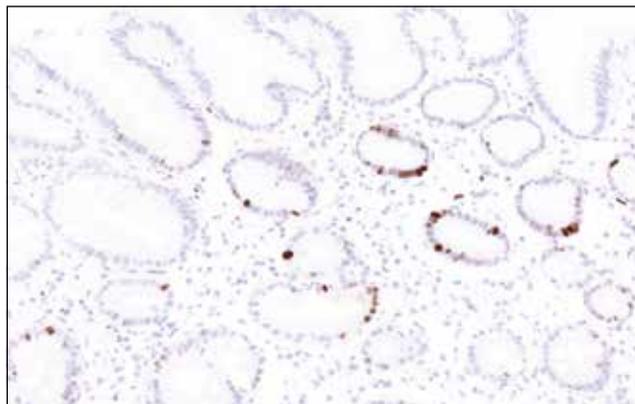
● **Рисунок 3.** Морфологический препарат пациента с очагом неполной кишечной метаплазии. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x 200

● **Figure 3.** Morphological specimen of a patient with a focus of incomplete intestinal metaplasia. Hematoxylin-eosin staining, magnification x 200



● **Рисунок 5.** Морфологический препарат пациента со слабой экспрессией Ki67 в ядрах желудочного эпителия. Иммуногистохимическое исследование с антителом к ядерному белку Ki67 [mib 1], увеличение x 200

● **Figure 5.** Morphological specimen of a patient with weak expression of Ki67 in the nuclei of the gastric epithelium. Immunohistochemical study with antibody to nuclear protein Ki67 [mib 1], magnification x 200



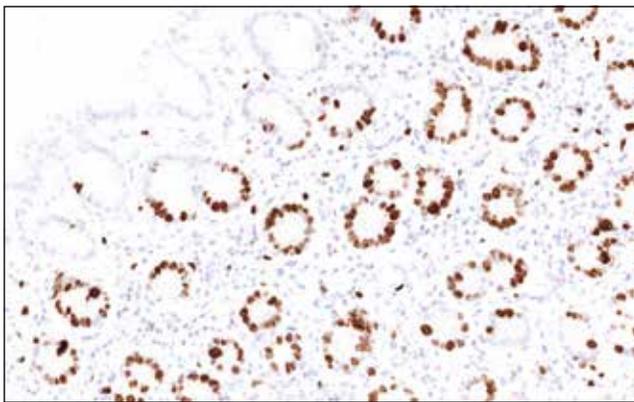
на Ki67. В ядрах покровного цилиндрического эпителия желез определяется слабая экспрессия Ki67 в виде темно-коричневой хромогенной реакции. Индекс пролиферативной активности в данном препарате составляет 6%.

На рис. 6 визуализируется фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка с гистохимической окраской на Ki67. В ядрах покровного цилиндрического эпителия желез определяется выраженная экспрессия Ki67 в виде темно-коричневой хромогенной реакции. Индекс пролиферативной активности составляет 83%.

Мы обнаружили повышение индекса пролиферации эпителиоцитов по экспрессии Ki67 при развитии атрофии. Это представляется логичным, т. к. возникновение

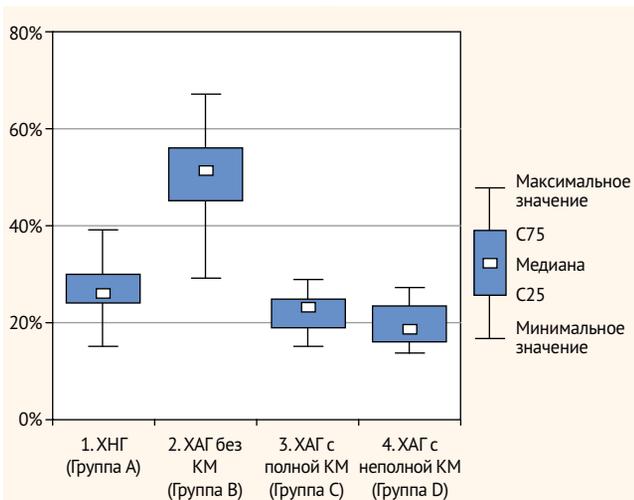
● **Рисунок 6.** Морфологический препарат пациента с выраженной экспрессией Ki67 в ядрах желудочного эпителия. Иммуногистохимическое исследование с антителом к ядерному белку Ki67 [mib 1], увеличение x 200

● **Figure 6.** Morphological specimen of a patient with severe expression of Ki67 in the nuclei of the gastric epithelium. Immunohistochemical study with antibody to nuclear protein Ki67 [mib 1], magnification x 200



● **Рисунок 7.** Индекс пролиферации в участках слизистой оболочки антрального отдела желудка без очагов кишечной метаплазии

● **Figure 7.** Proliferation index in areas of the gastric antral mucosa without intestinal metaplasia foci



ХНГ – хронический антральный неатрофический гастрит; ХАГ – хронический антральный атрофический гастрит; КМ – кишечная метаплазия. Достоверность различий показателей рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни.  $P_{1,2} < 0,001$ ;  $P_{1,3} = 0,01$ ;  $P_{1,4} < 0,001$ ;  $P_{2,3} < 0,001$ ;  $P_{2,4} < 0,001$ ;  $P_{3,4} = 0,056$ .

атрофии ассоциировано с повышением гибели клеток, которое должно компенсироваться активизацией пролиферации. Обращает внимание тот факт, что вне очагов КМ индекс пролиферации в группах С и D не испытывал существенных колебаний и составлял, соответственно, 23,5 и 19% ( $p = 0,06$ ; рис. 7).

Обращаем особенное внимание на то, что мы определяли показатели клеточного обновления не только вне очагов, но и в очагах кишечной метаплазии. У больных ХАГ с неполной КМ в метапластических очагах индекс пролиферации был повышен в сравнении как с участками СОЖ без очагов КМ, так и с показателем Ki67 в очагах метаплазии у лиц с ХАГ с полной КМ (табл.). С нашей точки зрения, значительное увеличение пролиферации в очагах неполной КМ является оригинальным фактом и может рассматриваться в качестве маркера повышенного риска развития рака желудка. Хотелось бы повторить, что в группах С и D вне очагов КМ индекс пролиферации не имел существенных различий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд зарубежных и отечественных авторов на основании применения иммуногистохимических методов утверждают, что у пациентов с кишечной метаплазией определяется повышение показателей пролиферации в эпителии желудка. В итальянском исследовании авторы продемонстрировали увеличение пролиферации в эпителии желудка при обследовании 20 пациентов с КМ [14]. Аналогичные результаты получили турецкие авторы при обследовании 42 больных с КМ желудка [15]. В японском исследовании было показано, что воспаление, индуцированное *H. pylori*, приводит к развитию КМ и гиперпролиферации в СОЖ [16]. В экспериментальной работе, выполненной в США, было показано, что высокосолевая диета индуцирует развитие кишечной метаплазии и вызывает увеличение показателей кишечной пролиферации в СОЖ мышей [17]. В работах С.З. Чукова и соавт. из

● **Таблица.** Индекс пролиферации у пациентов с хроническим антральным атрофическим гастритом с кишечной метаплазией в метапластических очагах слизистой оболочки антрального желудка, Me [C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>]

● **Table.** Proliferation index in patients with chronic antral atrophic gastritis and intestinal metaplasia in metaplastic lesions of the antral mucosa, Me [C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>]

	Индекс пролиферации Ki67 в участках СОЖ без метаплазии, %	Индекс пролиферации в очагах КМ, %	p (по критерию Вилкоксона)
ХАГ с полной КМ (группа С)	23,5 [19–25]	5 [4–6]	<0,001
ХАГ с неполной КМ (группа D)	19 [16–23,5]	39 [35–42,5]	<0,001
p (по критерию Манна – Уитни)	=0,06	<0,001	

Примечание. Достоверность различий показателей рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни и Вилкоксона. ХАГ – хронический антральный атрофический гастрит; КМ – кишечная метаплазия.

Ставрополя (обследовано 55 больных с атрофическим гастритом) и С.В. Вернигородского из Винницы (изучены 68 пациентов с КМ желудка) отмечалось существенное повышение показателей пролиферации в СОЖ у больных с КМ [18, 19].

Другое направление связано с обследованием больных раком желудка. В китайской работе было обследовано 200 пациентов с раком желудка и кишечной метаплазией. В итоге было установлено увеличение показателей пролиферации в клетках опухоли и очагах кишечной метаплазии [20]. В двух других исследованиях из Китая было показано возрастание клеточной пролиферации в ткани РЖ [21, 22]. В современных работах предпринимаются попытки использовать определение показателей пролиферации в эпителии желудка для прогнозирования течения рака желудка [23].

Следует подчеркнуть, что ни в одной из вышеперечисленных работ не применялось сравнение показателей пролиферации у пациентов с полной и неполной кишечной метаплазией в слизистой желудка.

## Выводы

Мы впервые продемонстрировали, что в очагах с неполной кишечной метаплазией в сравнении с очагами с полной кишечной метаплазией регистрируются значительно более высокие показатели пролиферации эпителиоцитов желудка. С учетом того, что увеличение пролиферации мутировавших клеток является одним из важных звеньев канцерогенеза, наши данные имеют несомненное практическое значение. Определение показателей пролиферации в очагах неполной кишечной метаплазии может быть маркером повышенного риска развития рака желудка. Интерпретируя точку зрения К. Sugano et al. [4], мы можем резюмировать, что неполная кишечная метаплазия является предиктором рака желудка. Нужны новые исследования, подтверждающие предраковый потенциал полной кишечной метаплазии эпителиоцитов желудка. 

Поступила / Received 04.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024

Принята в печать / Accepted 02.04.2024

## Список литературы / References

- Morson BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer*. 1955;9(3):377–385. <https://doi.org/10.1038/bjc.1955.36>.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554–3560. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3288329>.
- Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721–725. <https://doi.org/10.1136/gutjnt-2015-310846>.
- Sugano K, Moss SF, Kuipers EJ. Gastric Intestinal Metaplasia: Real Culprit or Innocent Bystander as a Precancerous Condition for Gastric Cancer? *Gastroenterology*. 2023;165(6):1352–1366.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.028>.
- Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020;158(3):693–702. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003>.
- González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1023–1032. <https://doi.org/10.1002/ijc.28003>.
- Wei N, Zhou M, Lei S, Zhong Z, Shi R. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):173. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01869-0>.
- Waldum H, Fossmark R. Inflammation and Digestive Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13503. <https://doi.org/10.3390/ijms241713503>.
- Guarner J, Bartlett J, Seitz R, Whistler T, Herrera-Goepfert R, Mohar A et al. Cell proliferation and inflammation on biopsy samples with multifocal atrophic gastritis before and 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(11):1451–1456. <https://doi.org/10.5858/2005-129-1451-CPAIOB>.
- Jang TJ, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol*. 2000;35(4):265–271. <https://doi.org/10.1007/s005350050344>.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–1181. <https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001>.
- Кононов АВ, Мозговой СИ, Шиманская АГ. *Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10): клинические рекомендации RPS3.11(2018)*. М.: Практическая медицина; 2019. 192 с.
- Аруин ЛИ, Григорьев ПЯ, Исаков ВА, Яковенко ЭП. *Хронический гастрит*. Амстердам; 1993. 362 с. Режим доступа: <https://reallib.org/reader?file=1354181>.
- Romiti A, Zullo A, Borrini F, Sarcina I, Hassan C, Winn S et al. Relationship between beta-catenin expression and epithelial cell proliferation in gastric mucosa with intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol*. 2005;11(28):4400–4403. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i28.4400>.
- Erkan G, Gonul II, Kandilci U, Dursun A. Evaluation of apoptosis along with BCL-2 and Ki-67 expression in patients with intestinal metaplasia. *Pathol Res Pract*. 2012;208(2):89–93. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.12.002>.
- Sue S, Shibata W, Kameta E, Sato T, Ishii Y, Kaneko H et al. Intestine-specific homeobox (ISX) induces intestinal metaplasia and cell proliferation to contribute to gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol*. 2016;51(10):949–960. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1176-2>.
- Xiao F, Crissey MA, Lynch JP, Kaestner KH, Silberg DG, Suh E. Intestinal metaplasia with a high salt diet induces epithelial proliferation and alters cell composition in the gastric mucosa of mice. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(6):669–675. <https://doi.org/10.4161/cbt.4.6.1734>.
- Чуков СЗ, Балабеков АВ, Громова ЮВ, Полякова МБ. Изменение клеточного цикла в участках кишечной метаплазии на фоне хронического атрофического гастрита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;4(4):47–49. Режим доступа: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/28.html>.
- Chukov SZ, Balabekov AV, Gromova JV, Polyakova MB. Changes of the cellular cycle in areas of metaplasia at chronic atrophic gastritis. *Medical News of North Caucasus*. 2011;4(4):47–49. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/28.html>.
- Вернигородский СВ. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике и прогнозе кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013;21(1):11–17. <https://doi.org/10.17816/PAVLOV2013111-17>.
- Vernygorodskiy SV. Molecular and biological markers in the diagnosis and prognosis of the gastric mucosa intestinal metaplasia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013;21(1):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOV2013111-17>.
- Feng XS, Wang YF, Hao SG, Ru Y, Gao SG, Wang LD. Expression of Das-1, Ki67 and sulfuric proteins in gastric cardia adenocarcinoma and intestinal metaplasia lesions. *Exp Ther Med*. 2013;5(6):1555–1558. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1038>.
- Li XL, Ji YM, Song R, Li XN, Guo LS. KIF23 Promotes Gastric Cancer by Stimulating Cell Proliferation. *Dis Markers*. 2019;2019:9751923. <https://doi.org/10.1155/2019/9751923>.
- Zhou Y, Li Y, Zheng J, Liu K, Zhang H. Detecting of gastric cancer by Bcl-2 and Ki67. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):7287–7290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525963>.
- Wang YK, Lv XX, Wang ZQ, Zhou YM, Jiang B, Wang SN, Chen XD. The significance of the microlymphangiogenesis, microangiogenesis, and combined detection of programmed cell death-1 protein (PD-1)/ki67 in gastric cancer tissues. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(11):9129–9137. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04709-y>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – **В.В. Цуканов**  
 Концепция и дизайн исследования – **В.В. Цуканов, Р.В. Рябоконь**  
 Написание текста – **Р.В. Рябоконь, А.В. Васютин, В.В. Цуканов**  
 Сбор и обработка материала – **Р.В. Рябоконь, В.А. Хоржевский**  
 Обзор литературы – **А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких**  
 Анализ материала – **Р.В. Рябоконь, В.В. Цуканов, В.А. Хоржевский**  
 Статистическая обработка – **Р.В. Рябоконь, А.В. Васютин**  
 Редактирование – **В.В. Цуканов**  
 Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Цуканов**

**Contribution of authors:**

Concept of the article – **Vladislav V. Tsukanov**  
 Study concept and design – **Vladislav V. Tsukanov, Roman V. Ryabokon**  
 Text development – **Roman V. Ryabokon, Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov**  
 Collection and processing of material – **Roman V. Ryabokon, Vladimir A. Khorzhevskii**  
 Literature review – **Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh**  
 Material analysis – **Roman V. Ryabokon, Vladislav V. Tsukanov, Vladimir A. Khorzhevskii**  
 Statistical processing – **Roman V. Ryabokon, Vladislav V. Tsukanov**  
 Editing – **Vladislav V. Tsukanov**  
 Approval of the final version of the article – **Vladislav V. Tsukanov**

**Информация об авторах:**

**Рябоконь Роман Владимирович**, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; врач-патологоанатом, Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д; r-ryabokon@mail.ru

**Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; gastro@impn.ru

**Хоржевский Владимир Алексеевич**, к.м.н., заместитель главного врача по патолого-анатомической работе, Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д; vladpatholog@yandex.ru

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; alexander@kraslan.ru

**Тонких Юлия Леонгардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; tjulia@bk.ru

**Information about the authors:**

**Roman V. Ryabokon**, Pathologist, Krasnoyarsk Regional Pathology-Anatomic Bureau; 3d, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; r-ryabokon@mail.ru

**Vladislav V. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; gastro@impn.ru

**Vladimir A. Khorzhevskii**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Pathological and Anatomical Work of the Krasnoyarsk Regional Pathology-Anatomic Bureau; 3d, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; vladpatholog@yandex.ru

**Alexander V. Vasyutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; alexander@kraslan.ru

**Julia L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tjulia@bk.ru